



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 305/14, 263/04, 413/12		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/07878
			(43) Date de publication internationale: 14 avril 1994 (14.04.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00968 (22) Date de dépôt international: 4 octobre 1993 (04.10.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/11742 5 octobre 1992 (05.10.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). DIDIER, Eric [FR/FR]; 69, avenue des Gobelins, F-75013 Paris (FR). FOUQUE, Elie [FR/FR]; 90, avenue de Bonneuil, F-94100 Saint-Maur-des-Fossés (FR).		(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR). (81) Etats désignés: AU, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: METHOD OF PREPARING TAXANE DERIVATIVES (54) Titre: PROCÉDE DE PREPARATION DE DERIVES DU TAXANE			
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(VII)</p> </div> </div>			
(57) Abstract <p>Method of preparing taxane derivatives of general formula (I) by esterification of protected baccatine III or 10-deacetyl-baccatine III by means of an acid of general formula (VII), deprotection of the side chain and elimination of the hydroxy function protection groupings. In general formulae (I) and (VII): Ar stands for aryl, R is hydrogen or acetyl, R₁ is benzoyl or R₂-O-CO- in which R₂ is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, phenyl or heterocyclyl, and R₃ is hydrogen, alkoxy, optionally substituted aryl.</p>			
(57) Abrégé <p>Procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale (I) par estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III protégée au moyen d'un acide de formule générale (VII), déprotection de la chaîne latérale et élimination des groupements protecteurs des fonctions hydroxy. Dans les formules générales (I) et (VII): Ar représente aryle, R représente hydrogène ou acétyle, R₁ représente benzoyle ou R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalkyle, phényle ou hétérocyclyle, R₃ représente hydrogène, alcoxy, aryle éventuellement substitué.</p>			

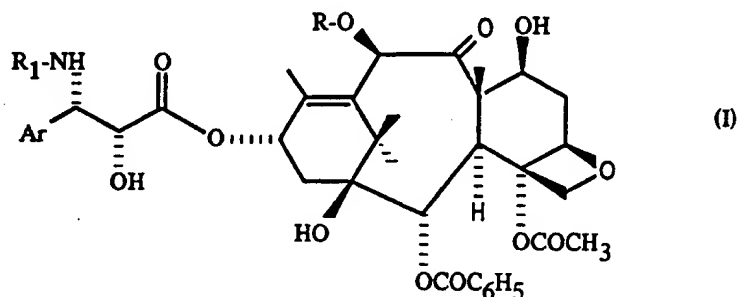
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NE	Niger
BE	Belgique	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NO	Norvège
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IE	Irlande	PL	Pologne
BR	Brésil	IT	Italie	PT	Portugal
BY	Bélarus	JP	Japon	RO	Roumanie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SE	Suède
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	République slovaque
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
CN	Chine	LV	Lettonie	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	MC	Monaco	TC	Togo
CZ	République tchèque	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DE	Allemagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
ES	Espagne			VN	Viet Nam
FI	Finlande				

PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DU TAXANE

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale :



- 5 qui présentent des propriétés antileucémiques et antitumorales remarquables.

Dans la formule générale (I) :

- R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyl, R_1 représente un radical benzoyl ou un radical R_2 -O-CO- dans lequel R_2 représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou
- 10 hétérocyclyle azoté, et Ar représente un radical aryle.

Plus particulièrement, R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyl et R_1 représente un radical benzoyl ou un radical R_2 -O-CO- dans lequel R_2 représente :

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle

15 contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis

20 parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano,

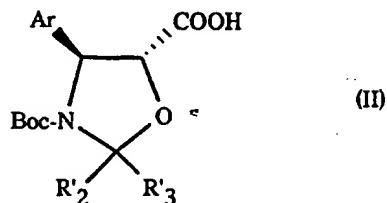
25 carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
 - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et
- 10 Ar représente un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, ayles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alkylamino,
- 15 dialkylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et les radicaux ayles sont les radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.
- 20 D'un intérêt tout particulier sont les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R₁ représente un radical benzoyle ou t.butoxycarbonylamino et Ar représente un radical phényle.

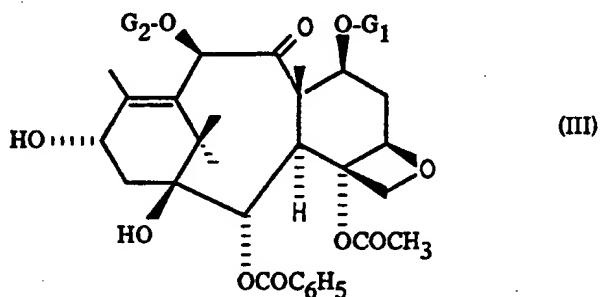
Les produits de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle correspondent au taxol et au désacétyl-10 taxol et les produits de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un radical t.butoxycarbonyle correspondent à ceux qui font l'objet du brevet européen EP 0 253 738.

Selon le procédé qui est décrit dans la demande internationale PCT WO 92/09589, les dérivés de formule générale (I) peuvent être obtenus par :

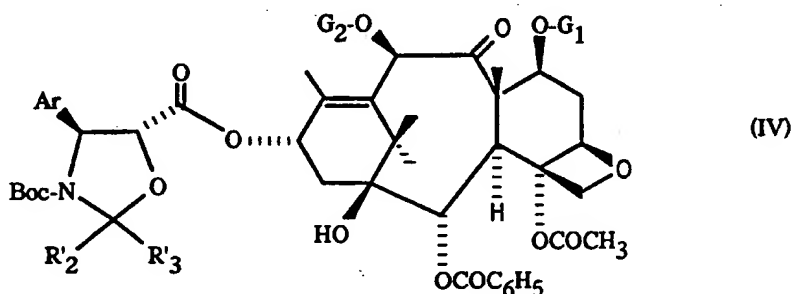
- condensation d'un dérivé de l'oxazolidine de formule générale :



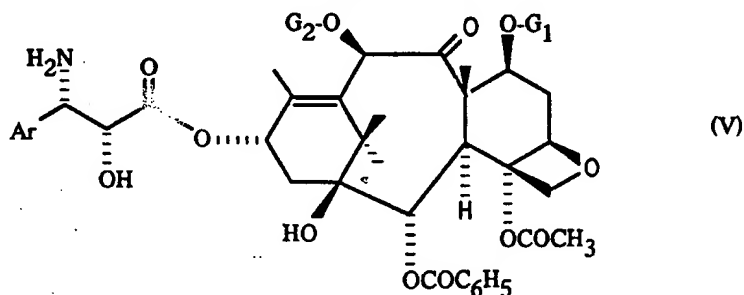
- dans laquelle Ar est défini comme précédemment, Boc représente le radical t.butoxycarbonyle et R'₂ et R'₃, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles, ou un radical aryle, ou bien R'₂ et R'₃ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III protégée de formule générale :



- dans laquelle G₁ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G₂ représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, pour obtenir un produit de formule générale :

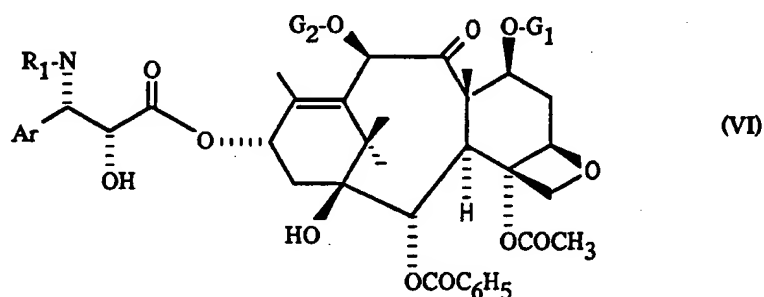


- dans laquelle Ar, R'₂, R'₃, G₁, G₂ et Boc sont définis comme précédemment,
- traitement en milieu acide du produit de formule générale (IV) dans des conditions qui sont sans effet sur G₁ et G₂ pour obtenir le produit de formule générale :



dans laquelle Ar, G₁ et G₂ sont définis comme précédemment,

- traitement du produit de formule générale (V) par un réactif convenable pour introduire un radical benzoyle ou R₂-O-CO-, pour obtenir un produit de formule générale :



5

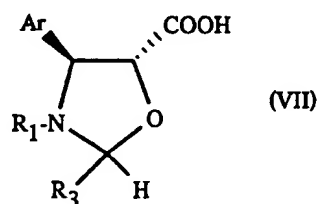
dans laquelle Ar, R₁, G₁ et G₂ sont définis comme précédemment, et

- remplacement des groupements protecteurs G₁ et G₂ du produit de formule générale (VI) par des atomes d'hydrogène pour obtenir le produit de formule générale (I).

10

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par :

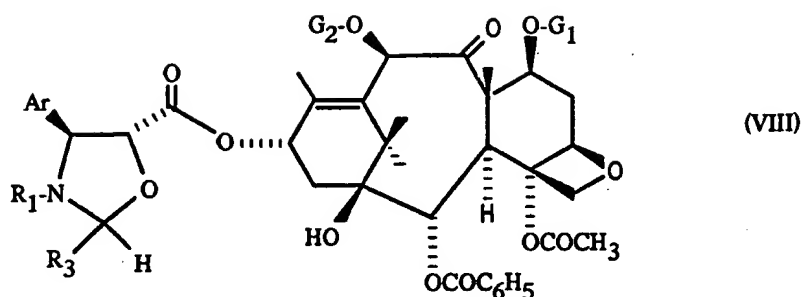
- condensation d'un acide de formule générale :



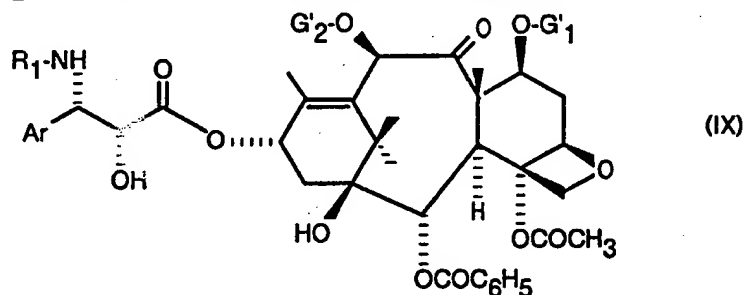
15

dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme précédemment, et R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical aryle éventuellement substitué ou d'un dérivé de cet acide, sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III de formule générale (III) dans laquelle G₁ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G₂ représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, pour obtenir un produit de formule générale :

20



dans laquelle Ar, R₁, R₃, G₁ et G₂ sont définis comme précédemment,
 - déprotection de la chaîne latérale et éventuellement des fonctions hydroxy protégées
 par G₁ et G₂ pour obtenir un produit de formule générale :



5

dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme précédemment, G'₁ représente un atome
 d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G'₂ représente un
 atome d'hydrogène ou un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction
 hydroxy, puis

- 10 - éventuellement remplacement des groupements protecteurs G'₁ et éventuellement
 G'₂ du produit de formule générale (IX) par des atomes d'hydrogène pour obtenir un
 produit de formule générale (I).

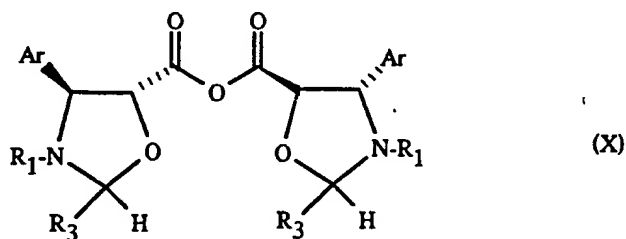
15 Selon l'invention, l'estérification du produit de formule générale (III) est
 effectuée au moyen d'un acide de formule générale (VII) éventuellement sous forme
 d'anhydride ou sous forme d'halogénure ou d'anhydride mixte.

De préférence, on utilise un acide de formule générale (VII), ou ses dérivés
 activés, dans laquelle R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy
 contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par
 un ou plusieurs radicaux électro-donneurs choisis plus particulièrement dans le
 20 groupe des radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone.

L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (VII) peut être
 effectuée en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide comme le

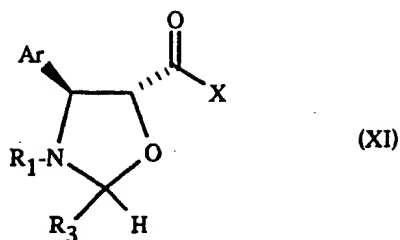
dicyclohexylcarbodiimide ou un carbonate réactif comme le dipyridyl-2 carbonate et d'un agent d'activation tel qu'une aminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane ou les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise entre -10 et 90°C. Il est particulièrement avantageux d'effectuer l'estérification en opérant dans un solvant aromatique à une température voisine de 20°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (VII) sous forme d'anhydride de formule :



dans laquelle Ar, R₁ et R₃ sont définis comme précédemment, en présence d'un agent d'activation tel qu'une aminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane ou les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise entre 0 et 90°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (VII) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride mixte de formule générale :



dans laquelle Ar, R₁ et R₃ sont définis comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un radical acyloxy ou aroyloxy, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base qui est de préférence une base organique azotée telle qu'une

5 amina aliphatique tertiaire comme la triéthylamine, la pyridine, une aminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique inerte choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que

10 l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane et les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise entre 10 et 80°C, de préférence voisine de 20°C.

15 De préférence, on utilise un dérivé activé de formule générale (XI) dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un radical acyloxy contenant 1 à 5 atomes de carbone ou aroyloxy dans lequel la partie aryle est un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 5 atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (chlore, brome) et les radicaux nitro, méthyle ou

20 méthoxy.

La déprotection de la chaîne latérale peut être effectuée en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélanges, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les

25 alcools (méthanol, éthanol, propanol, isopropanol), les éthers (tétrahydrofuranne, éther diisopropylique, méthyl t.butyléther), les esters (acétate d'éthyle, acétate d'isopropyle, acétate de n.butyle), les hydrocarbures aliphatiques (pentane, hexane, heptane), les hydrocarbures aliphatiques halogénés (dichlorométhane, dichloro-1,2 éthane), les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, xylènes) et les nitriles

30 (acétonitrile) à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et

30°C. L'acide minéral ou organique peut être utilisé en quantité catalytique ou stoechiométrique ou en excès.

La déprotection peut être également réalisée dans des conditions oxydantes en utilisant par exemple le nitrate d'ammonium et de cérium IV dans un mélange
5 acétonitrile-eau ou la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4 dans l'eau.

La déprotection peut être également réalisée dans des conditions réductrices, par exemple par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur.

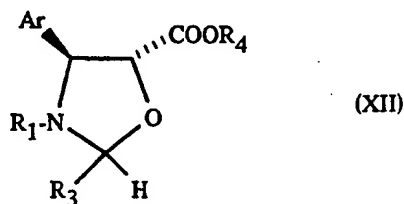
Les groupements protecteurs G_1 et G_2 sont de préférence des radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl, (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyl ou des
10 radicaux trialkylsilyl, dialkylarylsilyl, alkyl diarylsilyl ou triarylsilyl dans lesquels les parties alkyles contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les parties aryles sont de préférence des radicaux phényles.

Le remplacement des groupements protecteurs G_1 et éventuellement G_2 représentant un radical silylé par des atomes d'hydrogène peut être effectué
15 simultanément avec la déprotection de la chaîne latérale.

Le remplacement des groupements protecteurs G_1 et éventuellement G_2 représentant un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyl, est effectué par le zinc, éventuellement associé à du cuivre, en
20 présence d'acide acétique à une température comprise entre 20 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou dans un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre.

Ce remplacement peut aussi être effectué par réduction électrolytique.

25 L'acide de formule générale (VII) peut être obtenu par saponification en milieu basique d'un ester de formule générale :



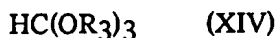
dans laquelle Ar, R_1 et R_3 sont définis comme précédemment et R_4 représente un
30 radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle.

Généralement la saponification est effectuée au moyen d'une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (lithium, potassium, sodium), un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin (bicarbonate de sodium, carbonate ou bicarbonate de potassium) en milieu hydro-alcoolique tel qu'un mélange méthanol-eau à une température comprise entre 10 et 40°C, de préférence voisine de 20°C.

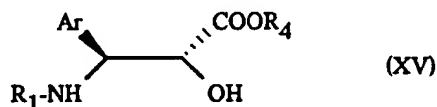
L'ester de formule générale (XII) peut être obtenu par action d'un aldéhyde de formule générale :



dans laquelle R_3 est défini comme précédemment, éventuellement sous forme d'un dialkylacétal ou d'un alkyléther d'énol ou d'un orthoformiate de formule générale :

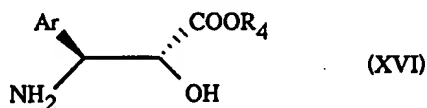


dans laquelle R_3 est défini comme précédemment, sur un dérivé de la phénylisosérine de formule générale :



dans laquelle Ar, R_1 et R_4 sont définis comme précédemment, de préférence sous forme 2R,3S en opérant dans un solvant organique inerte en présence d'un acide fort minéral, tel que l'acide sulfurique, ou organique, tel que l'acide p.toluènesulfonique éventuellement sous forme de sel de pyridinium à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel. Les solvants qui conviennent particulièrement bien sont les hydrocarbures aromatiques.

Le dérivé de la phénylisosérine de formule générale (XV) peut être obtenu par acylation d'un dérivé de la phénylisosérine de formule générale :



dans laquelle Ar et R_4 sont définis comme précédemment.

L'acylation est effectuée par action du chlorure de benzoyle ou d'un dérivé réactif de formule générale :



dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et Y représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O- R_2 ou -O-CO-O- R_2 en opérant dans un

solvant organique tel qu'un ester aliphatique comme l'acétate d'éthyle ou un hydrocarbure aliphatique halogéné comme le dichlorométhane en présence d'une base minérale ou organique telle que le bicarbonate de sodium. Généralement la réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

Le produit de formule générale (XVI) peut être préparé dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT W0 92/09589.

L'anhydride de formule générale (X) peut être obtenu en faisant réagir un agent de déshydratation tel que le dicyclohexylcarbodiimide sur l'acide de formule générale (VII) en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane ou les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise entre 0 et 30°C.

L'acide activé de formule générale (XI) peut être obtenu par action d'un halogénure de sulfuryle, de préférence, le chlorure ou d'un produit de formule générale :



dans laquelle R_5 représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 5 atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux nitro, méthyle et méthoxy et Z représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore sur un acide de formule générale (VII) en opérant dans un solvant organique convenable tel que le tétrahydrofuranne en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire comme la triéthylamine à une température comprise entre 0 et 30°C.

Le procédé selon la présente invention est particulièrement utile pour préparer les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R_1 représente un radical benzoyle ou t.butoxycarbonyle et Ar représente un radical phényle éventuellement substitué.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

- Une solution de 10,0 g de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle et de 0,25 g de p.toluènesulfonate de pyridinium dans 200 cm³ de toluène est déshydratée par distillation de 20 cm³ de solvant. On ajoute
- 5 6,34 cm³ de diméthylacétal du p.méthoxybenzaldéhyde en 5 minutes sur le mélange réactionnel chauffé à l'ébullition. Pendant l'addition, on distille 50 cm³ de solvant puis on distille encore 100 cm³ de solvant. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute, en 10 minutes, 80 cm³ de cyclohexane. Le mélange est refroidi à 0-5°C. La bouillie obtenue est filtrée sur verre fritté et le gâteau de filtration est lavé avec 40 cm³ de cyclohexane puis séché sous pression réduite à une
- 10 température voisine de 20°C. On obtient ainsi, avec un rendement de 74 %, 10,39 g de t.butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 méthoxycarbonyl-5 oxazolidine-1,3-(2R,4S,5R) dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre infra-rouge (en comprimé avec KBr) : bandes d'absorption caractéristiques à

15 3100-3000, 2980, 2960, 2930, 2910, 2840, 1740, 1700, 1614, 1514, 1460, 1435, 1390, 1370, 1245, 1175, 1165, 816, 760 et 700 cm⁻¹

 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; température : 323°K ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,11 (s, 9H) ; 3,60 (s, 3H) ; 3,82 (s, 3H) ; 4,58 (d, J = 5, 1H) ; 5,42 (d large,

20 J = 5, 1H) ; 6,38 (s large, 1H) ; 6,92 (d, J = 7,5, 2H) ; 7,30 à 7,45 (mt, 7H).

- A une solution de 3,0 g du produit obtenu précédemment dans 27 cm³ de méthanol, on ajoute 14 cm³ d'une solution aqueuse contenant 0,31 g d'hydroxyde de lithium monohydraté. On agite pendant 2 heures à une température voisine de 20°C. Le méthanol est éliminé par distillation sous pression réduite puis on ajoute 40 cm³
- 25 de dichlorométhane. Sous forte agitation, le mélange réactionnel est acidifié par addition d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH = 1. Après décantation, la phase aqueuse est extraite 2 fois par 40 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient, avec un rendement de 94,5 %, 2,88 g d'acide t.butoxycarbonyl-3
- 30 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre infra-rouge (en comprimé avec KBr) : bandes d'absorption caractéristiques à 3325-2675, 2980, 2955, 2935, 2845, 1755, 1700, 1615, 1590, 1515, 1460, 1250, 1175, 1030, 835, 765 et 705 cm⁻¹

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (250 MHz ; CDCl_3 ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,08 (s, 9H) ; 3,82 (s, 3H) ; 4,61 (d, J = 5, 1H) ; 5,42 (d large, J = 5, 1H) ; 6,38 (s large, 1H) ; 6,92 (d, J = 7,5, 2H) ; 7,30 à 7,45 (mt, 7H).

5 EXEMPLE 2

A une solution agitée de 1,0 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R), de 1,34 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 et de 0,061 g de diméthylamino-4 pyridine dans 7,6 cm³ de toluène anhydre, on ajoute, à 0°C, 0,52 g de dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 2 heures à une température de 20°C. La dicyclohexylurée est séparée par filtration et lavée avec du toluène. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution d'acide chlorhydrique 0,1N, une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration à sec sous pression réduite, on obtient 2,09 g de t.butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α brut dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 - spectre infra-rouge (CHCl_3) : bandes d'absorption caractéristiques à 3575, 1765, 1740, 1725, 1710, 1615, 1515, 1455, 1250, 1175, 980, 710 et 700 cm^{-1}
 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl_3 ; température : 323°K ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,09 (s, 9H) ; 1,18 (s, 3H) ; 1,27 (s, 3H) ; 1,67 (s, 3H) ; 1,72 (s, 1H) ; 1,82 (s, 3H) ; 1,90 (s, 3H) ; 2,02 (m, 1H) ; 2,13 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,25 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,60 (mt, 1H) ; 3,83 (d, J = 7, 1H) ; 3,83 (s, 3H) ; 4,12 (d, J = 8, 1H) ; 4,26 (d, J = 8, 1H) ; 4,60 (d, J = 5, 1H) ; 4,61 (d, J = 12, 1H) ; 4,78 (ab limite, J = 11, 2H) ; 4,90 (d large, J = 10, 1H) ; 4,90 (d, J = 12, 1H) ; 5,45 (d large, J = 5, 1H) ; 5,50 (dd, J = 11 et 7, 1H) ; 5,66 (d, J = 7, 1H) ; 6,12 (t, J = 9, 1H) ; 6,18 (s, 1H) ; 6,39 (s large) ; 6,94 (d, J = 7,5, 2H) ; 7,42 (d, J = 7,5, 2H) ; 7,35 à 7,50 (mt, 5H) ; 7,49 (t, J = 5, 2H) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H).

A une solution de 0,161 g du produit obtenu précédemment dans 2,1 cm³ d'acétate d'éthyle on ajoute 9 μl d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 37 %

(p/p). On agite pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. Un dosage par chromatographie liquide à haute performance montre que le rendement en t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est de 95 %.

Le t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est transformé en t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 oxo-9 trihydroxy-1,7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α (ou Taxotère) dans les conditions décrites dans le brevet EP 0 253 738.

EXEMPLE 3

Une solution de 2,43 g de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle et de 0,059 g de p.toluènesulfonate de pyridinium dans 60 cm³ de toluène est déshydratée en distillant 5 cm³ de solvant. On ajoute, en 15 minutes, une solution de 1,7 g de diméthylacétal du diméthoxy-3,4 benzaldéhyde dans 14 cm³ de toluène sur le mélange réactionnel chauffé à l'ébullition. Pendant l'addition, on distille 15 cm³ de toluène puis on distille encore 25 cm³. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute, sous agitation, 40 cm³ d'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration à sec, le résidu est repris par 8 cm³ de diisopropyléther. Le produit qui cristallise est séparé par filtration, rincé avec du diisopropyléther puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi, avec un rendement de 50 %, 1,7 g de t.butoxycarbonylamino-3 (diméthoxy-3,4 phényl)-2 phényl-4 méthoxycarbonyl-5 oxazolidine-1,3-(2R,4S,5R) dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre infra-rouge (comprimés en mélange avec KBr) : bandes d'absorption caractéristiques à 3085, 3065, 3030, 2975, 2935, 2840, 1740, 1700, 1600, 1520, 1495, 1455, 1425, 1265, 1175, 1025, 800, 755 et 700 cm⁻¹
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; DMSO d₆ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) ; 1,00 (s, 9H) ; 3,58 (s, 3H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,83 (s, 3H) ; 4,68 (d, J = 4, 1H) ; 5,31 (mf, 1H) ; 6,34 (mf, 1H) ; 6,95 à 7,10 (mt, 3H) ; 7,35 à 7,50 (mt, 5H).

- A une solution de 1,63 g de l'ester ainsi obtenu dans 25 cm³ de méthanol et 7 cm³ d'eau distillée, on ajoute 0,24 g de potasse à 86 %. On agite pendant 40 minutes à une température voisine de 20°C. Après élimination du méthanol par distillation sous pression réduite et acidification du milieu à pH = 3-4 par addition
- 5 d'acide chlorhydrique 1N, le précipité obtenu est séparé par filtration. Le gâteau de filtration est lavé à l'eau puis séché. On obtient ainsi, avec un rendement de 92 %, 1,45 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 (diméthoxy-3,4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) dont la pureté est de 95 %, et dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 10 - spectre infra-rouge (comprimés en mélange avec KBr) : bandes d'absorption caractéristiques à 3225, 3030, 3005, 2975, 2930, 2840, 1740, 1710, 1610, 1600, 1515, 1465, 1455, 1260, 1175, 1020, 760 et 700 cm⁻¹
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (250 MHz ; DMSO d₆ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,00 (s, 9H) ;
- 15 3,78 (s, 3H) ; 3,81 (s, 3H) ; 4,55 (d, J = 4, 1H) ; 5,23 (mf, 1H) ; 6,29 (mf, 1H) ; 6,90 à 7,10 (mt, 3H) ; 7,30 à 7,50 (mt, 5H).

EXEMPLE 4

- A une suspension agitée de 0,155 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 (diméthoxy-3,4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) et de 0,24 g
- 20 d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 dans 2,5 cm³ de toluène anhydre, on ajoute, en une seule fois, à 0°C, 0,076 g de dicyclohexylcarbodiimide et 0,0075 g de diméthylamino-4 pyridine. On agite pendant 1 heure à 0°C. La dicyclohexylurée formée est séparée par filtration. Le gâteau est lavé avec du toluène. Les phases toluéniques
- 25 réunies sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis avec de l'eau. Après séchage et concentration à sec sous pression réduite, on obtient, avec un rendement quantitatif, 0,435 g de t.butoxycarbonyl-3 (diméthoxy-3,4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy)
- 30 carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre infra-rouge (CCl₄) : bandes d'absorption caractéristiques à 3580, 3550-3375, 3090, 3070, 3030, 1765, 1740, 1730, 1715, 1605, 1520, 1500, 1465, 1455, 1265, 1250, 1180, 1035, 985, 710 et 695 cm⁻¹

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl_3 ; température : 323°K ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,10 (s, 9H) ; 1,17 (s, 3H) ; 1,25 (s, 3H) ; 1,66 (s, 3H) ; 1,70 (s, 1H) ; 1,82 (s, 3H) ; 1,90 (s, 3H) ; 2,02 (mt, 1H) ; 2,13 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,24 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,60 (mt, 1H) ; 3,83 (d, J = 7, 1H) ; 3,89 (s, 3H) ; 3,93 (s, 3H) ; 4,12 (d, J = 8, 1H) ; 4,26 (d, J = 8, 1H) ; 4,60 (d, J = 4,5, 1H) ; 4,60 (d, J = 12, 1H) ; 4,78 (ab limite, 2H) ; 4,89 (d large, J = 10, 1H) ; 4,90 (d, J = 12, 1H) ; 5,46 (d large, J = 4,5, 1H) ; 5,50 (dd, J = 11 et 7, 1H) ; 5,66 (d, J = 7, 1H) ; 6,13 (t, J = 9, 1H) ; 6,15 (s, 1H) ; 6,39 (s, 1H) ; 6,90 (d, J = 7,5, 1H) ; 7,03 (d, J = 1, 1H) ; 7,07 (dd, J = 7,5 et 1, 1H) ; 7,35 à 7,50 (mt, 5H) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H).

A une solution de 0,223 g de l'ester obtenu ci-dessus dans 2,5 cm³ de méthanol, on ajoute 2 μl d'acide méthanesulfonique. On agite pendant 2 heures 30 minutes à une température voisine de 20°C. Le dosage par chromatographie liquide à haute performance montre que le rendement en t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α est de 88 %.

EXEMPLE 5

Une solution de 0,497 g de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle, de 0,021 g de p.toluènesulfonate de pyridinium et de 0,295 g de diméthoxy-2,4 benzaldéhyde dans 20 cm³ de toluène anhydre est chauffée au reflux pendant 24 heures. L'eau formée pendant la réaction est éliminée au moyen d'un Dean-Stark. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, la solution est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfite de sodium à 37 % (p/p) puis avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Après concentration de la phase organique sous pression réduite, on obtient, avec un rendement de 80 %, 0,700 g de t.butoxycarbonyl-3 (diméthoxy-2,4 phényl)-2 phényl-4 méthoxycarbonyl-5 oxazolidine-1,3-(4S,5R) sous forme d'un mélange des formes diastéréoisomériques A et B quasi équimoléculaire dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre infra-rouge (CCl_4) : bandes d'absorption caractéristiques à 3095, 3070, 3035, 2980, 2955, 2935, 2840, 1760, 1745, 1710, 1615, 1590, 1510, 1465, 1455, 1435, 1210, 1160, 1040, 835 et 700 cm^{-1}
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (250 MHz ; DMSO d_6 ;
- 5 déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,00 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ de B) ; 1,22 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ de A) ; 3,55 (mf, $-\text{COOCH}_3$ ou $-\text{OCH}_3$ de B) ; 3,87 à 3,85 (mt, $-\text{COOCH}_3$ ou $-\text{OCH}_3$ de A et B) ; 4,64 (d, J = 4,5, $-\text{H}_5$ de B) ; 5,01 (d, J = 2,5, $-\text{H}_5$ de A) ; 5,21 (d, J = 2,5, $-\text{H}_4$ de A) ; 5,26 (d, J = 4,5, $-\text{H}_4$ de B) ; 6,46 [dd, J = 7,5 et 1,5, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_5$) de A] ; 6,52 (s, $-\text{H}_2$ de A) ; 6,50-6,65 [mt, $-\text{H}_2$
- 10 et $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_5$ et $-\text{H}_3$) de B + $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_3$) de A] ; 7,00 [d, J = 7,5, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_6$) de B] ; 7,30 à 7,55 [mt, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 4 ($-\text{H}_2$ à $-\text{H}_6$) de A et B].

A une solution de 0,700 g de l'ester obtenu précédemment dans un mélange de 9 cm³ de méthanol et de 3 cm³ d'eau distillée, on ajoute 0,073 g d'hydroxyde de lithium monohydraté. On agite pendant 3 heures 30 minutes à une température voisine de 20°C. Le méthanol est éliminé par distillation sous pression réduite. La phase aqueuse est lavée avec du toluène puis est acidifiée jusqu'à pH = 3-4 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité obtenu est séparé par filtration et le gâteau de filtration est lavé abondamment à l'eau jusqu'à neutralité puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi, avec un rendement de 74 %, 0,450

20 g d'acide 1.butoxycarbonyl-3 (diméthyl-2,4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(4S,5R) sous forme d'un mélange des formes diastéréoisomériques A et B quasi équimoléculaire dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre infra-rouge (en comprimé avec KBr) : bandes d'absorption caractéristiques à 3300-2700, 2700-2250, 3070, 3030, 3005, 2975, 2940, 2840, 1710, 1615, 1590,
- 25 1510, 1460, 1210, 1160, 1035, 835 et 700 cm^{-1}
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz ; DMSO d_6 ; température : 393°K ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz ; mélange des 2 diastéréoisomères dans la proportion 55/45) : 1,00 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ de B) ; 1,25 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ de A) ; 3,75 à 3,85 (mt, 6H, $-\text{OCH}_3$ de A et B) ;
- 30 4,43 (d, J = 5, $-\text{H}_5$ de B) ; 4,77 (d, J = 2, $-\text{H}_5$ de A) ; 5,21 (d, J = 2, $-\text{H}_4$ de A) ; 5,21 (d, J = 2, $-\text{H}_4$ de B) ; 6,42 [dd, J = 7,5 et 1,5, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_5$) de A] ; 6,49 (s, $-\text{H}_2$ de A) ; 6,45-6,60 [mt, $-\text{H}_2$ et $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_5$ et $-\text{H}_3$) de B + $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_3$) de A] ; 7,02 [d, J = 7,5, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_6$) de A] ; 7,15 [d, J = 7,5, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 2 ($-\text{H}_6$) de B] ; 7,25 à 7,50 [mt, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$ en 4 ($-\text{H}_2$ à $-\text{H}_6$) de A et B].

EXEMPLE 6

A une suspension agitée de 1,671 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 (diméthoxy-2,4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(4S,5R) et de 1,003 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 dans 8 cm³ de toluène anhydre on ajoute, en une seule fois, à 0°C, 0,656 g de dicyclohexylcarbodiimide et 0,0287 g de diméthylamino-4 pyridine. On agite pendant 10 minutes à 0°C puis pendant 5 heures à une température voisine de 20°C. La dicyclohexylurée formée est séparée par filtration et lavée avec du toluène. Les phases toluéniques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau. Après séchage, filtration et concentration à sec sous pression réduite, on obtient 1,623 g de t.butoxycarbonyl-3 (diméthoxy-2,4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α brut sous forme d'un mélange diastéréoisomérique dont on sépare les constituants par chromatographie liquide sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (75-25 en volumes).

Un des deux diastéréoisomères présente les caractéristiques suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,20 (s, 3H) ; 1,25 (s, 9H) ; 1,30 (s, 3H) ; 1,76 (s, 1H) ; 1,85 (s, 3H) ; 2,00 (s, 3H) ; 2,05 (mt, 1H) ; 2,17 (s, 3H) ; 2,26 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,34 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,60 (mt, 1H) ; 3,82 (s, 3H) ; 3,92 (s, 3H) ; 3,95 (d, J = 7, 1H) ; 4,14 (d, J = 8, 1H) ; 4,30 (d, J = 8, 1H) ; 4,62 (d, J = 12, 1H) ; 4,80 (ab limite, 2H) ; 4,90 (mt, 1H) ; 4,92 (mt, 1H) ; 4,92 (d, J = 12, 1H) ; 5,36 (d, J = 2, 1H) ; 5,63 (dd, J = 11 et 7, 1H) ; 5,70 (d, J = 7, 1H) ; 6,28 (s, 1H) ; 6,34 (t, J = 9, 1H) ; 6,43 (dd, J = 7,5 et 1,5, 1H) ; 6,51 (d, J = 1,5, 1H) ; 6,69 (s, 1H) ; 7,16 (d, J = 7,5, 1H) ; 7,35 à 7,50 (mt, 3H) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H) ; 7,67 (d, J = 7,5, 2H) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H) ; 8,04 (d, J = 7,5, 2H).

L'autre diastéréoisomère présente les caractéristiques suivantes :

- spectre infra-rouge (CCl₄) : bandes d'absorption caractéristiques à 3580, 3550-3300, 3070, 3030, 1760, 1740, 1710, 1610, 1590, 1510, 1455, 1435, 1260, 1250, 1210, 1180, 1035, 985, 710 et 700 cm⁻¹
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,10 [s, 9H : -C(CH₃)₃] ; 11,16 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,24 (s, 3H : -CH₃ 16 ou 17) ; 1,53 (s,

3H : -CH₃ 19) ; 1,66 (s, 1H : -OH 1) ; 1,82 (s, 3H : -CH₃ 18) ; 2,00 (s, 3H : -COCH₃) ; 2,00 (mt, 1H : -(CH)-H₆) ; 2,12 (dd, J = 15 et 9, 1H : -(CH)-H₁₄) ; 2,24 (dd, J = 15 et 9, 1H : -(CH)-H₁₄) ; 2,60 (mt, 1H : -(CH)-H₆) ; 3,82 (d, J = 7, 1H : -H₃) ; 3,82 (s, 3H : -OCH₃) ; 3,90 (s, 3H : -OCH₃) ; 4,12 (d, J = 8, 1H : -(CH)-H₂₀) ;
 5 4,26 (d, J = 8, 1H : -(CH)-H₂₀) ; 4,55 (d, J = 4, 1H : -H_{5'}) ; 4,62 (d, J = 12, 1H : -O(CH)-H du CCl₃CH₂OCOO en -7) ; 4,78 (ab, J = 11, 2H : O-CH₂ du Cl₃CH₂OCOO en -10) ; 4,89 (d large, J = 10, 1H : -H₅) ; 4,89 (d, J = 12, 1H : -O(CH)-H du Cl₃CCH₂OCOO en -7) ; 5,46 (d large, J = 4, 1H : -H_{4'}) ; 5,50 (dd, J = 11 et 7, 1H : -H₇) ; 5,65 (d, J = 7, 1H : -H₂) ; 6,05 (t, J = 9, 1H : -H₁₃) ; 6,16 (s, 1H :
 10 -H₁₀) ; 6,50 [mt, 2H : -C₆H₅ en 2' (-H₃ et -H₅)] ; 6,72 (mf, 1H : -H_{2'}) ; 7,22 [d, J = 7,5, 1H : -C₆H₅ en 2' (-H₆)] ; 7,30 à 7,50 [mt, 5H : -C₆H₅ en 4' (-H₂ à -H₆)] ; 7,48 [t, J = 7,5, 2H : -OCOC₆H₅ (-H₃ et -H₅)] ; 7,63 [t, J = 7,5, 1H : -OCOC₆H₅ (-H₄)] ; 8,03 [d, J = 7,5, 2H : -OCOC₆H₅ (-H₂ et -H₆)] .

A une solution de 1,623 g de l'ester brut obtenu ci-dessus dans 20 cm³ de
 15 méthanol, on ajoute 80 µl d'acide méthanesulfonique. On agite pendant 4 heures à une température voisine de 20°C. Le dosage par chromatographie liquide à haute performance montre que le rendement en t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α est de 88 %.

20 EXEMPLE 7

Une solution de 10,0 g de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle, de 1,0 g de p.toluènesulfonate de pyridinium et de 5,7 cm³ de diméthylacétal de benzaldéhyde dans 250 cm³ de toluène anhydre est chauffée au reflux. On distille 200 cm³ de solvant en 2 heures. La solution est
 25 refroidie à une température voisine de 20°C et est lavée avec 50 cm³ d'eau. Après décantation, séchage et concentration à sec de la phase organique, le résidu obtenu est repris dans 14 cm³ de diisopropyléther. La bouillie obtenue est filtrée, rincée et essorée. On obtient ainsi, avec un rendement de 65 %, 8,4 g de t.butoxycarbonylamino-3 diphenyl-2,4 méthoxycarbonyl-5 oxazolidine-1,3-(2R,4S,5R) sous forme d'un seul
 30 diastéréoisomère dont les caractéristiques sont les suivantes :
 - spectre infra-rouge (comprimé en mélange avec KBr) : bandes d'absorption caractéristiques à 3250, 3095, 3070, 3030, 2975, 1710, 1500, 1460, 1165, 760 et 700 cm⁻¹

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; DMSO d_6 ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,95 (s, 9H) ; 4,26 (mf, 1H) ; 5,10 (mf, 1H) ; 6,20 (s, 1H) ; 7,25-7,55 (mt, 5H).

A une solution de 7,07 g de l'ester obtenu précédemment dans 88 cm³ de méthanol et 22 cm³ d'eau, on ajoute 1,26 g de potasse à 86 %. On agite pendant une nuit à une température voisine de 25°C. Le méthanol est éliminé par distillation sous pression réduite. On acidifie par addition d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH = 2. Le précipité obtenu est séparé par filtration, lavé abondamment à l'eau jusqu'à neutralité puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi, avec un rendement

5 quantitatif, 7,0 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 diphényl-2,4 oxazolidine-1,3 carboxy-
10 lique-5-(2R,4S,5R) sous forme d'un seul diastéréoisomère dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre infra-rouge (comprimé en mélange avec KBr) : principales bandes d'absorption caractéristiques à 3080, 3050, 3030, 3005, 2975, 1760, 1695, 1600,
15 1585, 1490, 1460, 1435, 1175, 760 et 700 cm⁻¹

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz ; DMSO d_6 ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,98 (s, 9H) ; 3,38 (s, 3H) ; 4,71 (d, J = 4, 1H) ; 5,30 (d large, J = 4, 1H) ; 6,38 (s, 1H) ; 7,25 à 7,55 (mt, 5H).

20 EXEMPLE 8

A une suspension agitée de 1,25 g d'acide t.butoxycarbonyl-3 diphényl-2,4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R) et de 1,08 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 dans 12 cm³ de toluène anhydre, on ajoute 0,70 g de

25 dicyclohexylcarbodiimide et 0,030 g de diméthylamino-4 pyridine. On agite pendant 24 heures à une température voisine de 20°C. La dicyclohexylurée formée est séparée par filtration et lavée par du toluène. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Après séchage et concentration à sec sous pression réduite, on obtient 2,27 g d'un produit brut qui est

30 purifié par chromatographie liquide sur gel de silice en éluant avec un mélange hexane-acétate d'éthyle (1-1 en volumes). On obtient ainsi, avec un rendement de 75 %, 1,05 g de t.butoxycarbonyl-3 diphényl-2,4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9

bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'un seul diastéréoisomère dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre infra-rouge (en comprimé avec KBr) : principales bandes d'absorption caractéristiques à 3250, 3095, 3070, 3030, 2975, 1710, 1500, 1460, 1165, 760 et 700 cm⁻¹;
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,05 (s, 9H) ; 1,15 (s, 3H) ; 1,25 (s, 3H) ; 1,63 (s, 3H) ; 1,73 (s, 1H) ; 1,80 (s, 3H) ; 1,87 (mf, 3H) ; 2,01 (mt, 1H) ; 2,08 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,23 (dd, J = 15 et 9, 1H) ; 2,58 (mt, 1H) ; 3,81 (d, J = 7, 1H) ; 4,10 (d, J = 8, 1H) ; 4,26 (d, J = 8, 1H) ; 4,60 (d, J = 12, 1H) ; 4,61 (d, J = 4, 1H) ; 4,78 (ab, J = 11, 2H) ; 4,87 (d large, J = 10, 1H) ; 4,90 (d, J = 12, 1H) ; 5,46 (mt, 1H) ; 5,50 (dd, J = 11 et 7, 1H) ; 5,63 (d, J = 7, 1H) ; 6,13 (mt, 1H) ; 6,13 (s, 1H) ; 6,43 (mf, 1H) ; 7,35 à 7,50 (mt, 10H) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H) ; 7,62 (t, J = 7,5, 1H) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H).

- 15 A une solution de 41 mg de l'ester obtenu précédemment dans 0,4 cm³ de méthanol, on ajoute 2,6 μ l d'acide méthanesulfonique. On agite pendant 48 heures à une température voisine de 20°C. Le dosage par chromatographie liquide à haute performance montre que l'on obtient le t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-
- 20 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α avec un rendement de 50 %.

EXEMPLE 9

- 25 Une solution de 10,0 g de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle, de 0,334 g de p.toluènesulfonate de pyridinium et de 3,75 cm³ d'orthoformiate de triméthyle dans 70 cm³ de toluène est chauffée au reflux. On distille 4 cm³ de solvant. Après refroidissement à une température voisine de 20°C et filtration, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 cm³ d'hexane. La bouillie obtenue est filtrée, rincée et essorée. On obtient ainsi, avec un rendement de 40 %, 4,6 g de t.butoxycarbonyl-3 méthoxy-2
- 30 phényl-4 méthoxycarbonyl-5 oxazolidine-1,3-(4S,5R), sous forme d'un mélange des diastéréoisomères dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre infra-rouge (CH₂Cl₂) : bandes d'absorption caractéristiques à 2980, 2955, 2935, 2840, 1760, 1745, 1710, 1495, 1460, 1440, 1175, 1080 et 1065 cm⁻¹

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (300 MHz ; DMSO d_6 ; température : 393°K ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) sur le mélange 65/35 des diastéréoisomères : 1,22 (s, 3H) ; 1,32 (s, 3H) ; 3,34 (s, 3H) ; 3,43 (s, 3H) ; 3,75 (s, 3H) ; 4,55 (d, J = 3, 1H) ; 4,68 (d, J = 8, 1H) ; 4,98 (d, J = 8, 1H) ; 5,17 (d, J = 3, 1H) ; 6,10 (s, 1H) ; 6,13 (s, 1H) ; 7,20 à 7,50 (mt, 5H).

- A une solution de 11,27 g du produit obtenu ci-dessus dans 85 cm³ de méthanol et 28 cm³ d'eau, on ajoute 16,1 g d'hydroxyde de lithium monohydraté. On agite pendant 30 minutes à une température voisine de 20°C. Le méthanol est éliminé par distillation sous pression réduite puis on ajoute 145 cm³ d'eau et 245 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange biphasique est refroidi à 0°C sous agitation puis acidifié par de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH = 5. La phase aqueuse est séparée par décantation et extraite avec 2 fois 75 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration sous pression réduite à 25°C jusqu'à un volume de 50 cm³, on ajoute à cette solution résiduelle, à 0°C, 9,80 g d'acétoxy-4 benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11, 4,29 g de dicyclohexylcarbodiimide et 0,25 g de diméthylamino-4 pyridine. On agite pendant 15 minutes à 0°C puis pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. La dicyclohexylurée formée est séparée par filtration et lavée par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Après séchage et concentration à sec sous pression réduite, on obtient 14,75 g de t.butoxycarbonyl-3 méthoxy-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α , sous la forme d'un mélange diastéréoisomérique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre infra-rouge (CH_2Cl_2) : bandes d'absorption caractéristiques à 1760, 1725-1710, 1600, 1450, 1245, 1175, 1060, 985 et 815 cm^{-1}
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; $CDCl_3$; température : 323°K ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,23 (s, 3H) ; 1,32 (s, 3H) ; 1,35 (mf, 9H) ; 1,88 (s, 3H) ; 1,91 (s, 3H) ; 2,08 (s, 3H) ; 2,08 (mt, 1H) ; 2,26 (ab dédoublé, J = 15 et 9, 1H) ; 2,65 (mt, 1H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,92 (d, J = 7, 1H) ; 4,18 (d, J = 8, 1H) ; 4,31 (d, J = 8, 1H) ; 4,64 (d, J = 12, 1H) ; 4,80 (d, J = 7, 1H) ; 4,83 (ab limite, 2H) ; 4,95 (d large, J = 10, 1H) ; 4,95 (d, J = 12, 1H) ; 5,04 (d large, J = 7, 1H) ; 5,58 (dd, J = 11 et 7, 1H) ; 5,72 (d, J = 7,

1H) ; 6,25 (s, 1H) ; 6,31 (s, 1H) ; 6,34 (t, J = 9, 1H) ; 7,30 à 7,55 (mt, 5H) ; 7,54 (t, J = 7,5, 2H) ; 7,68 (t, J = 7,5, 1H) ; 8,08 (d, J = 7,5, 2H).

5 A une solution agitée de 0,617 g d'ester obtenu précédemment dans 7,6 cm³ d'acétate d'éthyle on ajoute 47 µl d'acide chlorhydrique à 37 % (p/p). On agite pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. L'analyse par chromatographie liquide à haute performance montre que l'on obtient le t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α, avec un rendement de 53 %.

10 EXEMPLE 10

Une solution de 4,01 g de benzoylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle et de 0,01 g de p.toluènesulfonate de pyridinium dans 70 cm³ de toluène est déshydratée par distillation de 30 cm³ de solvant. On ajoute 30 cm³ de toluène et distille 20 cm³ de solvant. Après refroidissement, on ajoute une solution de 15 2,57 g de diméthylacétal de p.méthoxybenzaldéhyde dans 6 cm³ de toluène. On ajoute 20 cm³ de toluène puis on chauffe pendant 40 minutes à une température voisine de 100°C tout en distillant 60 cm³ de solvant. Après refroidissement, la solution trouble est filtrée sur coton puis concentrée à sec. On obtient ainsi 6,13 g d'une huile jaunâtre que l'on agite pendant 12 heures avec 30 cm³ de cyclohexane. 20 Après filtration sur verre fritté et lavage du précipité par 2 fois 10 cm³ de cyclohexane, on obtient, avec un rendement de 91%, 5,09 g de benzoyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 méthoxycarbonyl-5 oxazolidine-1,3-(2R,4S,5R).

A une solution de 4,80 g du produit obtenu précédemment dans 120 cm³ de méthanol, on ajoute 25 cm³ d'une solution aqueuse contenant 834 mg de potasse à 25 86%. On agite pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. Le méthanol est éliminé par distillation sous pression réduite puis on ajoute 25 cm³ d'eau et 50 cm³ d'éther isopropylique. La phase aqueuse est séparée par décantation puis lavée par 2 fois 25 cm³ d'oxyde isopropylique. La phase aqueuse est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1, puis on ajoute 50 cm³ de 30 dichlorométhane. Après décantation, la phase aqueuse est lavée par 25 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par 25 cm³ d'eau puis séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration à sec, on obtient, avec

un rendement de 97%, 4,49 g d'acide benzoyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique -5-(2R,4S,5R).

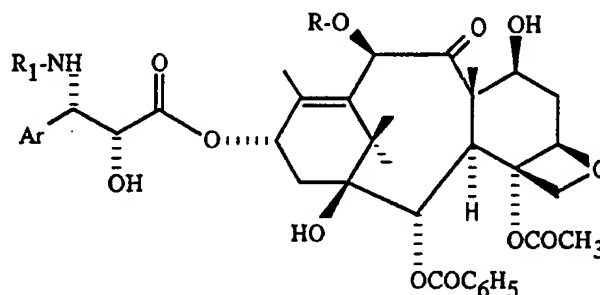
EXEMPLE 11

A une solution de 0,137 g de diacétoxy-4,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20
5 dihydroxy-1,13 α oxo-9 triéthylsilyloxy-7 β taxène-11 à 85% et de 0,0521 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 1 cm³ de toluène, on ajoute une solution de 0,1023 g d'acide benzoyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique -5-(2R,4S,5R) et de 5,2 mg de diméthylamino-4 pyridine dans 3 cm³ de toluène. On agite pendant 2 heures 15 minutes à une température voisine de 20°C. La
10 dicyclohexylurée est séparée par filtration. On ajoute au filtrat 20 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après décantation la phase aqueuse est extraite par 3 fois 30 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration, on obtient 0,2108 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 7 g de silice contenus dans une colonne de
15 30 cm de hauteur et de 1,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes). On obtient ainsi, avec un rendement de 70,54%, 127,4 mg de benzoyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) de diacétoxy-4,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 triéthylsilyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dont la structure est confirmée par le spectre de
20 résonance magnétique nucléaire du proton et dont la pureté est voisine de 95%.

A une solution de 40 mg du produit obtenu précédemment dans 2 cm³ d'éthanol, on ajoute 400 μ l d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique 0,9 N. On agite pendant 6 heures à une température voisine de 20°C. Un dosage par chromatographie liquide à haute performance montre que le rendement en benzoyl-3
25 phényl-3 propionate-(2R,3S) de diacétoxy-4,10 β benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,7 β oxo-9 taxène-11 yle-13 α (ou taxol) est de 51,4%.

REVENDICATIONS

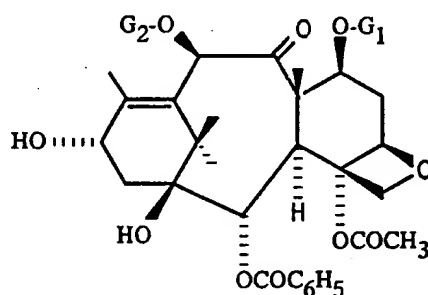
1 - Procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale :



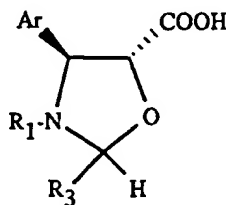
dans laquelle

- 5 R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et R₁ représente un radical benzoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente :
- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6
 - 10 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4
 - 15 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6
 - 20 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
 - ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
 - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes
 - 25 de carbone,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et

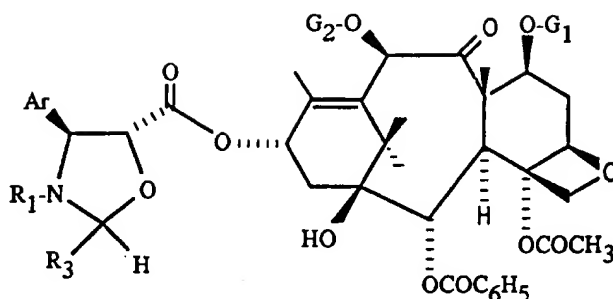
- Ar représente un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et les radicaux aryles sont les radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles
- caractérisé en ce que l'on estérifie un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III protégée de formule générale :



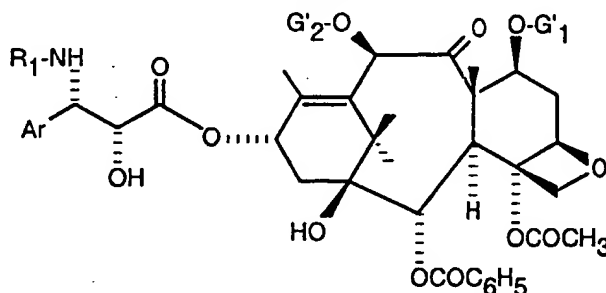
- dans laquelle G_1 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G_2 représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, au moyen d'un acide de formule générale :



- dans laquelle Ar et R_1 sont définis comme précédemment et R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical aryle éventuellement substitué, ou d'un dérivé de cet acide
- pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle Ar, R₁, R₃, G₁ et G₂ sont définis comme précédemment, dont on déprotège la chaîne latérale et éventuellement les fonctions hydroxy protégées par G₁ et G₂ pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme précédemment, G'₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G'₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy dont on remplace éventuellement les groupements protecteurs G'₁ et éventuellement G'₂ par des atomes d'hydrogène selon des méthodes connues.

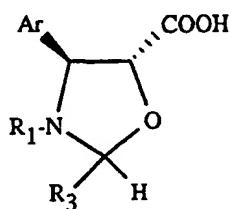
2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on effectue l'estérification au moyen d'un acide, ou d'un de ses dérivés, pour lequel Ar et R₁ étant définis comme dans la revendication 1, R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux électro-donneurs.

3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que les radicaux électro-donneurs sont choisis parmi les radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone.

4 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que les groupements protecteurs de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III représentés par G₁

et G₂ sont choisis parmi les radicaux (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyle et (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle et les radicaux trialkylsilyle, dialkylarylsilyle, alkyl diarylsilyle ou triarylsilyle dans lesquels les parties alkyles contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les parties aryles sont de préférence des radicaux phényles.

5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'estérification au moyen d'un acide de formule générale :



10 dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme dans la revendication 1 et R₃ est défini comme dans l'une des revendications 1 à 3 est effectuée en présence d'un agent de condensation et d'un agent d'activation en opérant dans un solvant organique à une température comprise entre -10 et 90°C.

15 6 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'agent de condensation est choisi parmi les carbodiimides et les carbonates réactifs et l'agent d'activation est choisi parmi les aminopyridines.

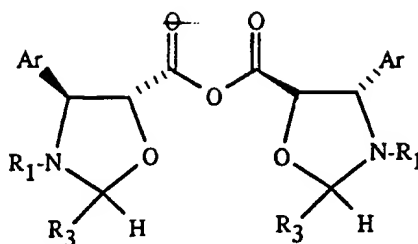
7 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que l'agent de condensation est choisi parmi la dicyclohexylcarbodiimide et le dipyridyl-2 carbonate et l'agent d'activation est choisi parmi la diméthylamino-4 pyridine et le pyrrolidino-4 pyridine.

20 8 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

25 9 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les hydrocarbures aromatiques.

10 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un anhydride de formule générale :

28



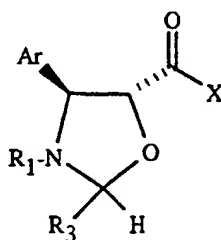
dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme dans la revendication 1 et R₃ est défini comme dans l'une des revendications 1 à 3 en opérant en présence d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 90°C.

5 11 - Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que l'agent d'activation est choisi parmi les aminopyridines.

12 - Procédé selon la revendication 11 caractérisé en ce que l'agent d'activation est choisi parmi la diméthylamino-4 pyridine et la pyrrolidino-4 pyridine.

10 13 - Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

14 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide activé de formule :



15 dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme dans la revendication 1, R₃ est défini comme dans l'une des revendications 1 à 3 et X représente un atome d'halogène ou un radical acyloxy ou aroyloxy, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base dans un solvant organique à une température comprise entre 10 et 80°C.

20 15 - Procédé selon la revendication 14 caractérisé en ce que la base est choisie parmi les bases organiques azotées.

16 - Procédé selon la revendication 15 caractérisé en ce que la base organique azotée est choisie parmi les amines tertiaires aliphatiques, la pyridine et les aminopyridines.

5 17 - Procédé selon la revendication 14 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

18 - Procédé selon la revendication 17 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les hydrocarbures aromatiques.

10 19 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que la déprotection de la chaîne latérale et éventuellement des fonctions hydroxy protégées par des groupements protecteurs G₁ et G₂ silylés est effectuée en présence d'un acide minéral ou organique ou de leurs mélanges en opérant dans un solvant organique à une température comprise entre -10 et 60°C.

15 20 - Procédé selon la revendication 19 caractérisé en ce que l'acide minéral est choisi parmi les acides chlorhydrique et sulfurique et l'acide organique est choisi parmi les acides acétique, méthanesulfonique, trifluorométhanesulfonique et p.toluènesulfonique.

20 21 - Procédé selon la revendication 19 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

25 22 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la déprotection de la chaîne latérale est effectuée en présence d'un oxydant dans l'eau ou en milieu hydro-organique.

23 - Procédé selon la revendication 22 caractérisé en ce que l'oxydant est le nitrate d'ammonium et de cérium IV en milieu hydro-organique.

24 - Procédé selon l'une des revendications 22 ou 23 caractérisé en ce que le milieu hydro-organique est un mélange eau-acétonitrile.

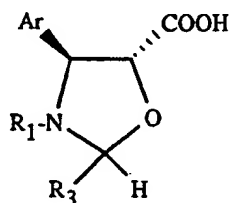
25 - Procédé selon la revendication 22 caractérisé en ce que l'oxydant est la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone-1,4 dans l'eau.

26 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la déprotection de la chaîne latérale est effectuée par hydrogénolyse.

5 27 - Procédé selon la revendication 26 caractérisé en ce que l'hydrogénolyse est effectuée par l'hydrogène en présence d'un catalyseur.

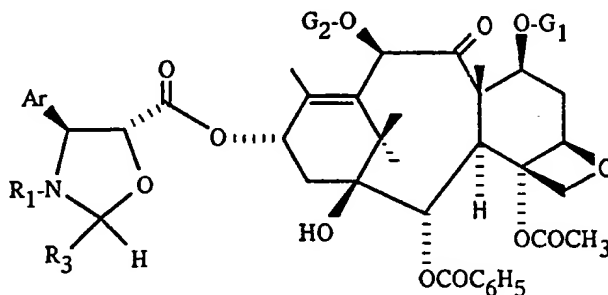
28 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le remplacement des groupements protecteurs G_1 et éventuellement G_2 représentant un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyl par des atomes d'hydrogène est effectué par le zinc, éventuellement associé à du cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 20 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou dans un ester aliphatique en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre.

15 29 - Les acides de formule générale :



dans laquelle Ar et R_1 sont définis comme dans la revendication 1 et R_3 est défini comme dans l'une des revendications 1 à 3, éventuellement sous forme de sel, d'ester, d'anhydride, d'anhydride mixte ou d'halogénure.

20 30 - Un produit de formule générale :



dans laquelle A_r et R_1 sont définis comme dans la revendication 1, R_3 est défini comme dans l'une des revendications 1 à 3 et G_1 et G_2 sont définis comme dans l'une des revendications 1 ou 4.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/FR 93/00968

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 C07D305/14 C07D263/04 C07D413/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 09589 (RHONE-POULENC RORER) 11 June 1992 cited in the application see page 1 - page 3 ---	1,29,30
P,X	WO,A,93 16060 (RHONE-POULENC RORER) 19 August 1993 see page 4, line 20 - page 5, line 9 -----	1,29,30

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 January 1994

Date of mailing of the international search report

19. 01. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 93/00968

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9209589	11-06-92	FR-A- 2669631	29-05-92
		FR-A- 2679557	29-01-93
		AU-A- 9083891	25-06-92
		CA-A- 2096833	24-05-92
		EP-A- 0558623	08-09-93

WO-A-9316060	19-08-93	FR-A- 2687151	13-08-93
		AU-B- 3505093	03-09-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dénr Internationale No

PC1/FR 93/00968

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 5 C07D305/14 C07D263/04 C07D413/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,92 09589 (RHONE-POULENC RORER) 11 Juin 1992 cité dans la demande voir page 1 - page 3 ---	1,29,30
P,X	WO,A,93 16060 (RHONE-POULENC RORER) 19 Août 1993 voir page 4, ligne 20 - page 5, ligne 9 -----	1,29,30

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 Janvier 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19. 01. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au : Membres de familles de brevets

Der : Internationale No

PCT/FR 93/00968

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9209589	11-06-92	FR-A- 2669631	29-05-92
		FR-A- 2679557	29-01-93
		AU-A- 9083891	25-06-92
		CA-A- 2096833	24-05-92
		EP-A- 0558623	08-09-93

WO-A-9316060	19-08-93	FR-A- 2687151	13-08-93
		AU-B- 3505093	03-09-93
